

# VALUTAZIONE DI DUE APPROCCI METAFILATTICI NEL CONTROLLO DELLA MALATTIA RESPIRATORIA DEL MAIALE

## **COMPARISON OF THE EFFICACY OF THE ORAL AND INJECTABLE TREATMENTS IN THE CONTROL OF THE RESPIRATORY DISEASE OF PIG**

Bongiovanni E.<sup>1</sup>, Minelli G.<sup>2</sup>, Luppi A.<sup>3</sup>, Martelli P.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> *Medico Veterinario, Libero professionista, Cremona*

<sup>2</sup> *Medico Veterinario, Consulente, Parma*

<sup>3</sup> *Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna  
Sez. Reggio Emilia*

<sup>4</sup> *Dipartimento di Scienze Medico Veterinarie – Università degli Studi di Parma*

### **Riassunto**

Il presente studio ha lo scopo di verificare l'evoluzione delle manifestazioni cliniche e delle ricadute di malattia in suini sottoposti a diverso trattamento antibatterico (nell'alimento vs parenterale) per il controllo della malattia respiratoria acuta spontanea sostenuta da batteri sensibili in condizioni di campo. L'efficacia del trattamento è stata valutata sulla base a parametri clinici (sintomatologia e percentuale di guarigione e di ricadute) e degli incrementi ponderali giornalieri registrati in due gruppi di 200 animali ciascuno trattati rispettivamente per via parenterale con tulatromicina e con un'associazione di amoxicillina e colistina per via orale.

I risultati hanno evidenziato che nel gruppo con trattamento parenterale vi è stata una riduzione del 50% dei casi di malattia respiratoria e che la comparsa dei casi è avvenuta esclusivamente dopo la cessazione dell'attività antibatterica esplicata dalla molecola in questione. Viceversa, nel gruppo trattato per via orale la malattia si è distribuita omogeneamente su tutto il periodo di osservazione con un picco manifestatosi più precocemente che nel gruppo trattato per via parenterale.

### **Summary**

This study aims at assessing the efficacy of an injectable treatment compared with an in feed medication in the control of the respiratory disease of pigs. The efficacy has been evaluated by the comparison of clinical scores and average daily weight gain in two groups of pigs (200 animals/each), the former treated with tulathromycin and the latter with amoxicillin+colistin. In the parentally treated group the proportion of animals showing clinical signs of respiratory disease has been reduced by 50% and the onset occurred when the antibiotic was under the therapeutic levels. In the orally treated group the appearance of the disease occurred uniformly during the whole duration of the trial, peaking earlier as compared to the injected group.

**Parole chiave:** suino, antibiotico, tulatromicina, amoxicillina

**Key words:** pig, antibiotic, tulathormycin, amoxicillin

## INTRODUZIONE

In questi anni, accanto all'evoluzione delle tecniche di allevamento con le conseguenti modifiche del sistema suinicolo mondiale, si è assistito ad una ridefinizione anche dei determinanti di malattia ovvero ad una ricollocazione del ruolo patogenetico dei microrganismi rispetto a quanto noto precedentemente in virtù delle crescenti conoscenze che vengono rese disponibili. Le sindromi respiratorie hanno sicuramente subito questa "evoluzione". Per molti anni la patologia respiratoria era espressione di definite entità morbose riferibili all'intervento di uno specifico agente infettivo tanto che si parlava di Rinite Atrofica, di Polmonite enzootica da *Mycoplasma hyopneumoniae*, di Pleuropolmonite da *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae*, di Pastorellosi, di forme respiratorie da Salmonella o di forme virali (Influenza, Malattia d'Aujeszky) complicate da agenti batterici di irruzione secondaria segnatamente *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, *B. bronchiseptica*, *H. parasuis*. Più recentemente ci si è resi conto che la maggior parte della problematica respiratoria negli allevamenti intensivi si correla, da un punto di vista infettivistico, ad una complessa interazione tra molteplici agenti virali e batterici che, per la continuità del ciclo produttivo, trovano costantemente soggetti recettivi all'infezione cui consegue l'instaurazione di condizioni epidemiologiche di persistenza delle infezioni e delle problematiche cliniche ad esse connesse. Non meno importanti, anzi determinanti, in termini di condizionamento delle forme cliniche e dell'epidemiologia delle infezioni, risultano i fattori extramicrobici quali i sistemi di allevamento adottati – management (ciclo continuo, tutto pieno / tutto vuoto, flusso degli animali, segregazione delle fasi produttive), le condizioni ambientali (presenza di gas e polveri, sistemi di ventilazione, qualità dell'aria per temperatura, umidità), il carico di animali, la movimentazione degli animali e la formazione dei gruppi, l'alimentazione, l'applicazione di misure di biosicurezza. Questo contesto assai variegato ha portato alla definizione della problematica respiratoria come COMPLESSO RESPIRATORIO POLIFATTORIALE.

Nelle attuali condizioni dell'allevamento suinicolo, il controllo delle patologie non può più avvalersi del solo contributo della profilassi vaccinale, soprattutto perché ben più ampio appare lo scenario che caratterizza l'approccio ad una infezione e che globalmente coinvolge l'allevamento nella sua interezza. In argomento di prevenzione delle patologie ad impatto produttivo e di controllo delle infezioni che le caratterizzano, l'interesse viene oggi rivolto all'adozione di programmi sanitari e farmacologici combinati applicati secondo criteri che necessariamente impongono il superamento della "fase empirica della medicina veterinaria applicata all'allevamento" per adottare una sempre più razionale strategia che, nella sua complessità, consideri svariati aspetti che vanno ben oltre la vaccinazione e l'impiego degli antibiotici e che coinvolgono le scelte gestionali e ambientali. L'adozione di particolari **misure gestionali** contribuisce in modo significativo al controllo delle malattie. Di particolare rilievo, oggi, appare anche la necessità di prevedere una riduzione ed ottimizzazione dell'impiego di antibatterici soprattutto attraverso un loro impiego con l'alimento senza tralasciare la necessità che le misure di salvaguardia della salute degli animali allevati possano essere comunque applicate.

Il presente studio ha lo scopo di verificare l'evoluzione delle manifestazioni cliniche e delle ricadute di malattia in suini sottoposti a diverso trattamento antibatterico (nell'alimento vs parenterale) per il controllo della malattia respiratoria acuta spontanea sostenuta da batteri sensibili in condizioni di campo.

L'efficacia del trattamento è stata valutata sulla base a parametri clinici (sintomatologia e percentuale di guarigione e di ricadute) e degli incrementi ponderali giornalieri.

## MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso un allevamento a ciclo chiuso, sito nella provincia di Cremona con pregressi e ripetuti episodi di Malattia Respiratoria nella fase di magronaggio, confermati anche dai rilievi di laboratorio che hanno evidenziato un ruolo preponderante di *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

I suini da inserire nello studio sono stati selezionati nell'ambito di gruppi in cui la presenza di polmonite batterica era stata confermata da lesioni anatomopatologiche, da rilievi microbiologici e su base anamnestica.

Sono stati arruolati nello studio 400 capi di peso corporeo compreso tra 25 e 30 kg che sono stati suddivisi in due gruppi di trattamento : 200 soggetti trattati al giorno 0 con Draxxin (tulatromicina) in un'unica somministrazione intramuscolare al dosaggio di 1ml /40 kg pv; 200 soggetti trattati con medicazione a base di amoxicillina-colistina nel mangime per 7 giorni.

I suini sono stati identificati individualmente tramite apposizione di una marca auricolare al momento dell'inclusione nella prova (giorno 0).

Oltre al trattamento antibiotico previsto dal protocollo, gli animali non dovevano ricevere alcun altro trattamento antibatterico iniettabile o orale ad eccezione dei casi in cui la vita del soggetto fosse a rischio. A tal fine era anche ammessa la somministrazione di farmaci antinfiammatori steroidei e non steroidei (FANS). Ogni trattamento doveva essere registrato e costituire oggetto di valutazione del prodotto testato.

Dal giorno 0 al giorno 21 tutti gli animali coinvolti nello studio venivano sottoposti ad osservazioni cliniche giornaliere, attribuendo un punteggio ai seguenti sintomi: appetito, respiro, tosse, scolo nasale, stato del sensorio oltre alla temperatura rettale. I singoli score sono stati sommati al fine di determinare la gravità complessiva della malattia ad ogni tempo di osservazione.

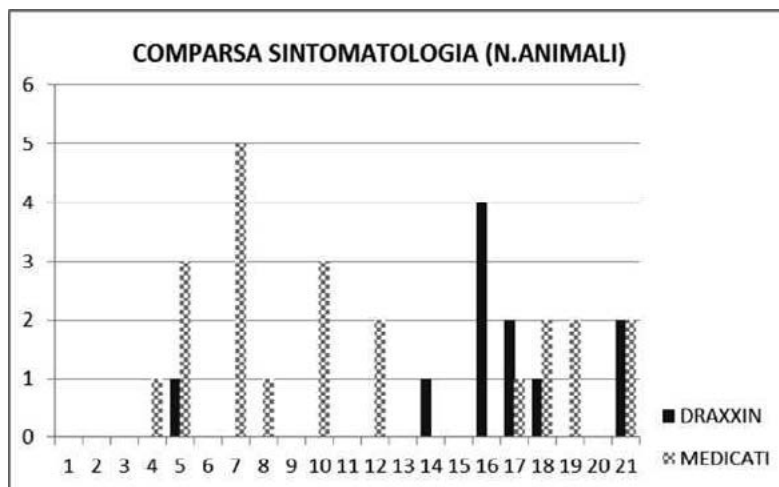
Un campione randomizzato di 20 suini per gruppo di trattamento è stato pesato individualmente al giorno 0 ed al giorno 21 e sottoposto a prelievi di sangue ai gg. 0, 21 e 42 al fine di evidenziare la presenza di anticorpi nei confronti dei comuni agenti di malattia respiratoria (SIV, ADV, PRRS, PCV2, *Mycoplasma hyopneumoniae* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*).

Le variabili demografiche, i fattori di rischio, i parametri vitali e i risultati delle indagini batteriologiche sono stati adeguatamente riassunti per ciascun gruppo di trattamento. Le variabili continue sono state riportate come medie, mediane e deviazione standard mentre le variabili discrete saranno riportate come frequenze e percentuali in opportune tabelle di contingenza. Per l'elaborazione statistica dei dati è stata utilizzata le procedure del Sistema di Analisi Statistiche (S.A.S.)

Lo scopo principale dell'inferenza statistica consiste nel valutare se esista un'equivalenza clinica fra i due trattamenti rispetto alla proporzione dei successi nella riduzione della sintomatologia cumulativa basale e nella durata della malattia. Dopo aver valutato l'equivalenza clinica, i dati, espressi su scala ordinale e ripetuti nel tempo (ovvero i singoli punteggi di dispnea, tosse depressione e scolo nasale), sono stati analizzati con modelli lineari per variabili categoriche e misure ripetute (procedura CATMOD del SAS) mentre le variabili continue sono state analizzate con modelli di ANOVA appropriati. Infine per quanto riguarda la mortalità totale e per cause specifiche, i dati sono stati raggruppati in tabelle di frequenza ed analizzati con il test esatto di Fisher.

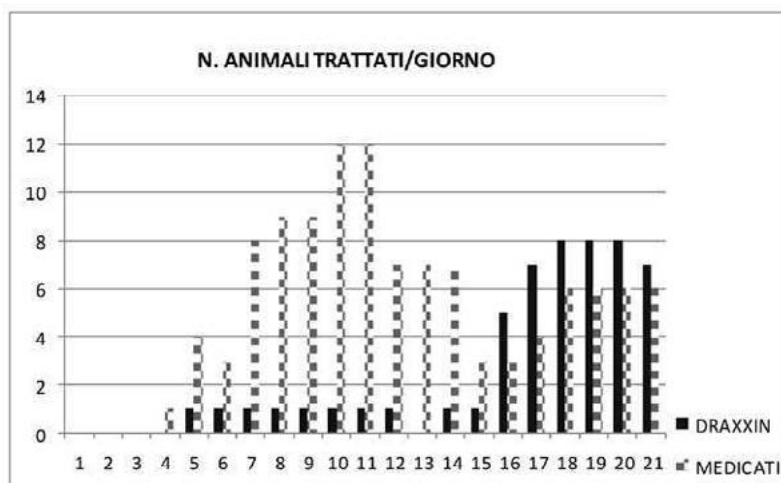
## RISULTATI

I risultati relativi alla comparsa della sintomatologia durante il periodo di osservazione sono riportati nella tabella 1.



**Tabella 1:** numero di soggetti che hanno iniziato a manifestare sintomatologia respiratoria  
**Table 1:** number of pigs showing the onset of respiratory clinical signs

Nella tabella 2 viene indicato il numero di trattamenti individuali effettuati per giorno nei due gruppi considerati.

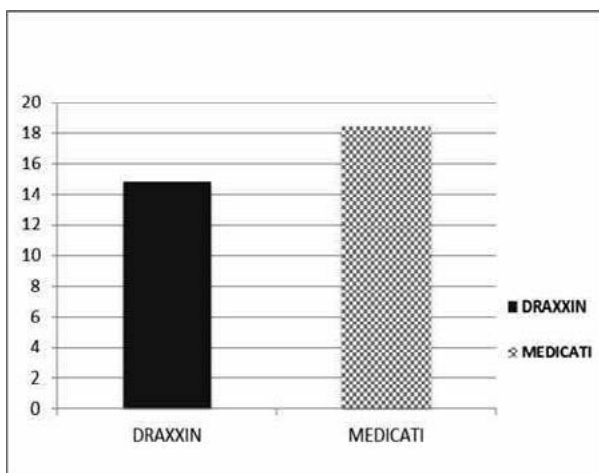


**Tabella 2:** numero di animali trattati per giorno  
**Table 2:** number of pigs treated/day

L'analisi statistica effettuata ha permesso di individuare una differenza statisticamente significativa per quanto attiene alla comparsa delle manifestazioni cliniche nel tempo nei due gruppi di trattamento. Infatti, si deve notare che nel gruppo di soggetti che hanno ricevuto il trattamento antibiotico nell'alimento, le manifestazioni respiratorie hanno iniziato a fare la loro comparsa assai prematuramente rispetto a quanto registrato nei soggetti del gruppo trattato con antibiotico somministrato per via parenterale.

Inoltre, dei 200 suini trattati per via parenterale a scopo metafilattico, solamente 11 (5,5%) hanno ammalato, richiedendo un ulteriore trattamento terapeutico, mentre dei 200 trattati per via orale ben 22 soggetti (11%) hanno richiesto un trattamento parenterale.

Per quanto attiene alla gravità della malattia osservata nei due gruppi, ottenuta mediante registrazione giornaliera degli score clinici, si evidenzia che la minore incidenza della malattia nel gruppo trattato con tulatromicina si associa ad uno score medio inferiore rispetto a quello dell'altro gruppo (14,8 vs 18,5;  $p < 0.05$ ).



**Tabella 3:** score clinico medio nei due gruppi considerati

**Table 3:** mean clinical score.

Le indagini sierologiche effettuate ai 3 tempi considerati hanno permesso di individuare una sieroconversione verso *Actinobacillus pleuropneumoniae* sierotipo 9. Per gli altri determinanti antigenici non sono state evidenziate modificazioni di rilievo che suggeriscano un ruolo significativo nel determinismo della malattia respiratoria osservata.

In riferimento agli incrementi ponderali giornalieri non sono state registrate differenze statisticamente significative al confronto tra i due gruppi considerati ( $655 \pm 116$  vs  $642 \pm 115$ ; D vs M).

#### DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dall'esame di risultati emerge che l'approccio metafilattico basato sul trattamento antibiotico iniettabile ha significativamente ridotto la comparsa della malattia respiratoria durante tutto il periodo di osservazione. In particolare, durante i primi 14 giorni, solo un soggetto appartenente al gruppo trattato con tulatromicina ha ammalato, mentre ben 15 animali del gruppo di confronto hanno richiesto un trattamento terapeutico. Tale risultato sostiene

la inconsistenza del trattamento medicato per via orale nel controllo della patologia in discussione, soprattutto in un periodo assai critico come è appunto quello del cosiddetto “ristallo”. Ad ulteriore conferma di quanto sopra considerato, sta la comparsa di alcuni casi di malattia nel gruppo trattato con tulatromicina solamente dopo il 14 giorno, allorquando si presume che l’attività dell’antibiotico si sia esaurita per riduzione della concentrazione ematica e tissutale della molecola sotto la soglia di efficacia. L’aggregazione dei dati evidenzia che l’efficacia del trattamento metafilattico parenterale non si esaurisce nelle prime due settimane ma si protrae per tutto il periodo di osservazione tanto che la percentuale totale di suini che ammalano risulta ridotta del 50%, dato di notevole interesse. Per quanto concerne la valutazione della gravità della malattia si è evidenziato che nel gruppo trattato per via parenterale il valore di score clinico medio è risultato inferiore del 20%, a supporto di una minore entità della sintomatologia.

Gli incrementi ponderali giornalieri non sono risultati diversi da un punto di vista statistico anche se nel gruppo trattato per via parenterale sono numericamente superiori di 13 grammi/die. Considerando la relativa brevità del periodo di osservazione, il parametro zootecnico potrebbe non rivestire una particolare rilevanza.

Considerando la criticità della fase di ristallo, non solo per la maggiore incidenza della malattia respiratoria, quanto per la presenza di elementi penalizzanti la performance quali il cambiamento di ambiente, di alimentazione e di management, il trattamento per via orale non appare in grado di garantire un uniforme e tempestivo effetto antibatterico utile per ridurre l’impatto della malattia respiratoria, come invece appare evidente negli animali trattati per via parenterale in cui viene garantita un’adeguata somministrazione.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Villarino N, Lesman S, Fielder A, García-Tapia D, Cox S, Lucas M, Robinson J, Brown SA, Martín-Jiménez T. Pulmonary pharmacokinetics of tulathromycin in swine. Part I: Lung homogenate in healthy pigs and pigs challenged intratracheally with lipopolysaccharide of *Escherichia coli*. *J Vet Pharmacol Ther.* 2012 Oct 17. doi:10.1111/jvp.12016.
2. Villarino N, Lesman S, Fielder A, García-Tapia D, Cox S, Lucas M, Robinson J, Brown SA, Martín-Jiménez T. Pulmonary pharmacokinetics of tulathromycin in swine. Part 2: Intra-airways compartments. *J Vet Pharmacol Ther.* 2012 Oct 16. doi: 10.1111/jvp.12015.
3. Callens B, Persoons D, Maes D, Laanen M, Postma M, Boyen F, Haesebrouck F, Butaye P, Catry B, Dewulf J. Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. *Prev Vet Med.* 2012 Sep 1;106(1):53-62. doi: 10.1016/j.prevetmed.2012.03.001. Epub 2012 Apr 9. PubMed PMID: 22494905.
4. Wang X, Tao YF, Huang LL, Chen DM, Yin SZ, Ihsan A, Zhou W, Su SJ, Liu ZL, PanYH, Yuan ZH. Pharmacokinetics of tulathromycin and its metabolite in swine administered with an intravenous bolus injection and a single gavage. *J Vet Pharmacol Ther.* 2012 Jun;35(3):282-9. doi: 10.1111/j.1365-2885.2011.01322.x. Epub 2011 Jul 13. PubMed PMID: 21749408.
5. Savic B, Ivetic V, Milicevic V, Pavlovic I, Zutic M, Gagrein M. Genetic diversity of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolates from conventional farrow-to-finish pig farms in Serbia. *Acta Vet Hung.* 2010 Sep;58(3):297-308. doi: 10.1556/AVet.58.2010.3.3. PubMed PMID: 20713321.
6. Sellyei B, Varga Z, Szentesi-Samu K, Kaszanyitzky E, Magyar T. Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine and poultry. *Acta Vet Hung.* 2009 Sep;57(3):357-67. doi: 10.1556/AVet.57.2009.3.2. PubMed PMID: 19635708.

7. Angen Ø, Andreasen M, Nielsen EO, Stockmarr A, Baekbo P. Effect of tulathromycin on the carrier status of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2 in the tonsils of pigs. *Vet Rec.* 2008 Oct 11;163(15):445-7. PubMed PMID: 8849576.
8. Hart FJ, Kilgore RW, Meinert TR, Nutsch RG, Sunderland SJ, Lechtenberg KF. Efficacy of tulathromycin in the treatment of respiratory disease in pigs caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Rec.* 2006 Apr 1;158(13):433-6. PubMed PMID: 16581993.
9. Nutsch RG, Hart FJ, Rooney KA, Weigel DJ, Kilgore WR, Skogerboe TL. Efficacy of tulathromycin injectable solution for the treatment of naturally occurring Swine respiratory disease. *Vet Ther.* 2005 Summer;6(2):214-24. PubMed PMID: 16094568.
10. Nanjiani IA, McKelvie J, Benchaoui HA, Godinho KS, Sherington J, Sunderland SJ, Weatherley AJ, Rowan TG. Evaluation of the therapeutic activity of tulathromycin against swine respiratory disease on farms in Europe. *Vet Ther.* 2005 Summer;6(2):203-13. PubMed PMID: 16094567.
11. McKelvie J, Morgan JH, Nanjiani IA, Sherington J, Rowan TG, Sunderland SJ. Evaluation of tulathromycin for the treatment of pneumonia following experimental infection of swine with *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet Ther.* 2005 Summer;6(2):197-202. PubMed PMID: 16094566.
12. Godinho KS, Keane SG, Nanjiani IA, Benchaoui HA, Sunderland SJ, Jones MA, Weatherley AJ, Gootz TD, Rowan TG. Minimum inhibitory concentrations of tulathromycin against respiratory bacterial pathogens isolated from clinical cases in European cattle and swine and variability arising from changes in vitro methodology. *Vet Ther.* 2005 Summer;6(2):113-21. PubMed PMID: 16094559.
13. Benchaoui HA, Nowakowski M, Sherington J, Rowan TG, Sunderland SJ. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004 Aug;27(4):203-10. PubMed PMID: 15305848.